

Rec'd PCT FILED U.S. 111 111
07 SEP 2004

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/506801



REC'D 12 MAR 2003
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 09 211.7

Anmeldetag: 4. März 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Semicarbazidderivate

IPC: C 07 C und C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. September 2002
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung**

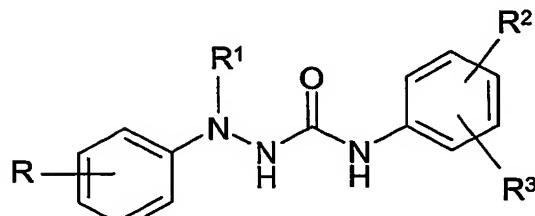
64271 Darmstadt

Semicarbazidderivate

Semicarbazidderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

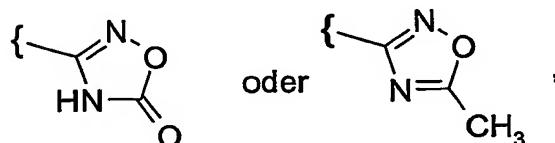


10

worin

R C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, OCOOA,
OCOO(CH₂)_nN(A)₂, OC(OCH₂)_m-Het, COO(CH₂)_nN(A)₂,
COO(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R⁴, COOA, COSA, COOAr, COOAr'
substituiert sein kann,
CH₂NH₂,

20



25

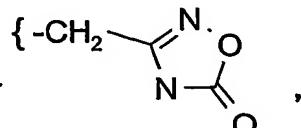
R¹ X, Ar oder Ar',

R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA oder CH₂NHA
substituiertes Phenyl,

R³ H oder Hal,

30

R⁴ -CH₂Hal₃, O(C=O)A oder



35

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA,
NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, COA, NHCOA, COOA,

CONH₂, CONHA, CONA₂, S(O)_pA, S(O)_pNH₂, S(O)_pNHA,
S(O)_pNA₂ substituiertes Phenyl,

- 5 Ar' -(CH₂)_n-Ar,
 A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-
 Atomen,
 X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin
 eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
 auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
10 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
 der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein
 kann,
15 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 p 0, 1 oder 2
 bedeuten,
20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
 len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
 von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 30 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei
 guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besit-
 zen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und
 können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen
 Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose,
 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie
35 und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

5 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.
10 Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclalamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.
15

20 Regioisomere Verbindungen der erfindungsgemäßen Derivate sind in der DE 10040783.8 beschrieben (Verbindungen der Formel 7 in Syntheseschema 1).

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.
25

30 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.
35

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

5 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

15 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

20 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

25 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

30 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

10 Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

20 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

35 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem

"tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

5 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuaufreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

20 a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

25 i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinon-derivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

30 b) einen Rest R in einen anderen Rest R umwandelt, indem man

35 i) eine Cyangruppe zu einer Amidinogruppe umsetzt,

ii) eine Amidgruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

iii) eine Cyangruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen
5 (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen
10 Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
15 Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen
20 Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹, R², R³ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

- 5 X bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 C-Atome. X bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.
- 10 15 X bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.
- 20 25 30 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.
- 35 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl,

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

5 -COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch die durch -COA,

-COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe
10 substituierten -C(=NH)-NH₂ - Verbindungen der Formel I.

R bedeutet vorzugsweise Amidino, das auch durch OH substituiert sein kann oder CH₂NH₂.

15 R¹ bedeutet vorzugsweise Phenyl, Benzyl oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,

R² bedeutet vorzugsweise einen einfach durch Alkylsulfonyl [S(O)₂A] oder Aminosulfonyl [S(O)₂NHA] substituierten Phenylrest, wobei insbesondere die Substituenten SO₂CH₃ oder SO₂NH₂ bevorzugt sind.

20 R³ bedeutet vorzugsweise H oder F.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder durch Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl.
30 Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes Phenyl.

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-

Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-

5 Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

10 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

15 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-

Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

5 Het bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann.

10 Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Pyridyl, Pyrimidinyl, Morpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperazin-1-yl oder Oxazolidin-3-yl.

15 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 in Ia R Amidino, das auch durch OH substituiert sein kann oder
 CH_2NH_2
bedeutet;

30 in Ib R^1 Phenyl, Benzyl oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,
bedeutet;

35 in Ic R^3 H oder F bedeutet;

in Id R^2 einen einfach durch Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl substituierten Phenylrest,

bedeutet;

5 in Ie R^2 einen einfach durch Methylsulfonyl oder Aminosulfonyl substituierten Phenylrest,
bedeutet;

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
20 von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

35 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende

geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

5 Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

10 Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei

15 Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

20 25 Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylacarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

30 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind

Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

10

15

20

25

30

35

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B.

eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid

umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt (Pinner-Synthese), oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

10 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

15 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säure-chlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin 20 bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

25 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 30 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwas-serstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. 35 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,

Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

- 5 10 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.
- 15 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei 30 der Synthese eingesetzt werden.

35 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure,

Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

wendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht

reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,

5 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder

10 oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,

15 Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

20 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

25

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabrei-

30

35

chungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels.

15 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

20 und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit
5 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

10 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

15 Beispiel 1

Herstellung von

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid 8

1-(3-Amidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid 9

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid 10

nach Syntheseschema 1

Reaktionsbedingungen zu Syntheseschema 1:

Stufe 1. 20,0 g (75,384 mmol) 3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin
30 2 werden in 300 mL THF gelöst und unter Rühren bei RT und 9,149 mL (75,384 mmol) Trichlormethylchlorformiat zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. So erhält man das gewünschte Isocyanat 3. Zu diesem Reaktionsgemisch werden 10,037 g (75,384 mmol) 3-Hydrazino-benzonitril 1 zugesetzt und 4 h unter Rückfluss
35

erhitzt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 28,3 g (88,4 %) 4 als weisse Kristalle; MS(EI) = 424.

5 Stufe 2. 9,2 g (21,674 mmol) 4 werden in 40,0 mL DCM gelöst, mit 4,33 g (23,842 mmol) Kupfer (II) acetat und 1,924 mL (23,842 mmol) Pyridin versetzt und 18 h bei RT geruehrt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält so 9,0 g (98,2 %) 5 als gelbe Kristalle; MS(EI) = 422.

10 Stufe 3. 4,7 g (11,13 mmol) 5 werden in 100 mL THF gelöst, auf – 70°C abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre und Röhren 13,351 mL (13,351 mmol) Phenylmagnesium-bromid (1 M in THF) zugetropft. Nach weiteren 5 h bei – 70°C wird über Nacht auf RT kommen gelassen Anschliessend wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält so 660 mg (11,9 %) 6, sowie 1,3 g (23,3 %) Regioisomer 7; MS(EI) = 500.

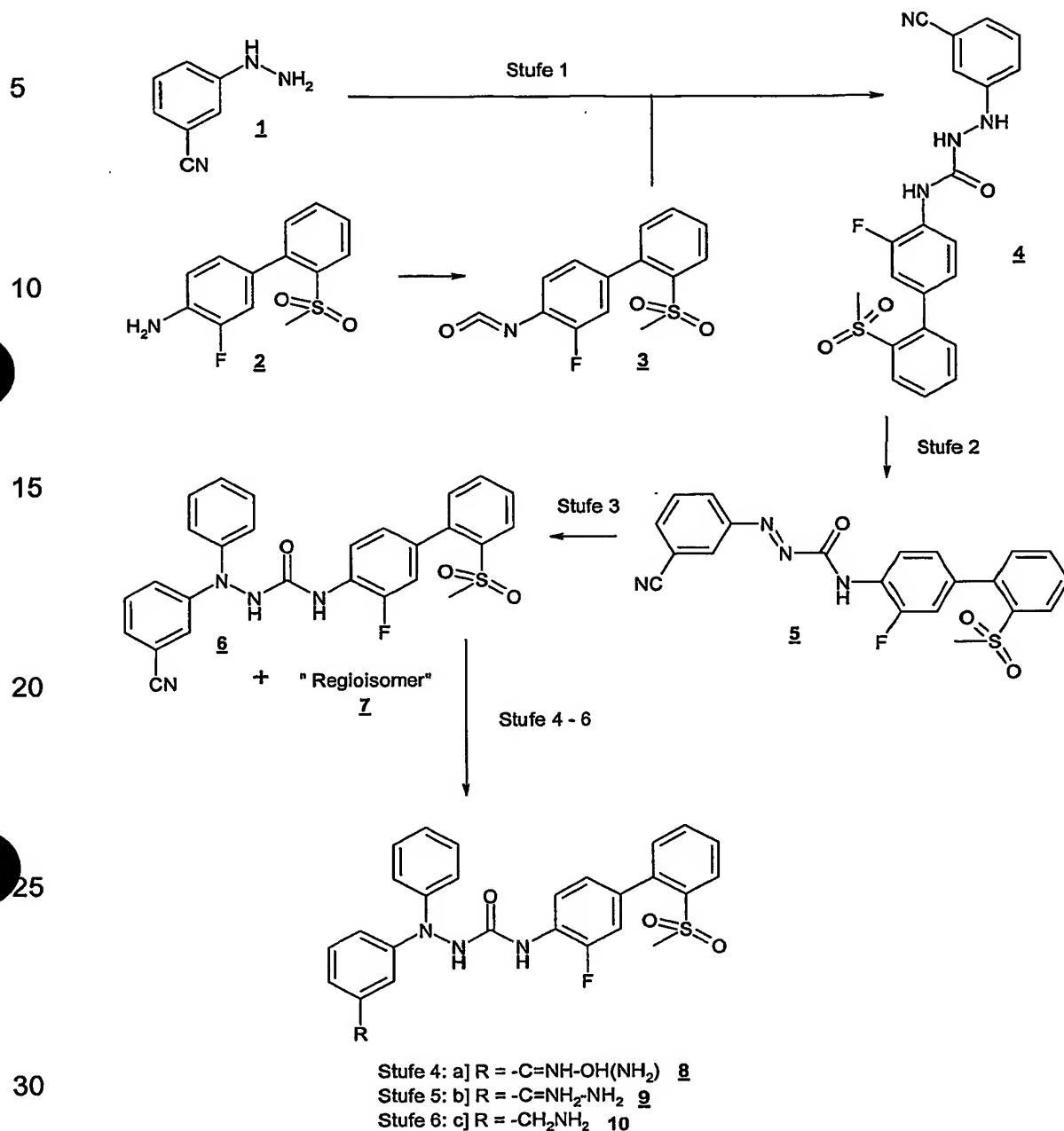
20 Stufe 4. [= Hydroxyamidin]. 600 mg (1,199 mmol) 6 werden in 30,0 mL EtOH gelöst, mit 0,665 (4,796 mmol) Triethylamin und 0,333 g (4,796 mmol) Hydroxylammonium-chlorid) versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 420 mg (65,6 %) weisse Kristalle 8; MS(EI) = 533.

25 Stufe 5. [= Amidin]. 300 mg (0,562 mmol) 8 werden in 10 mL Methanol/THF (1:1), 0,5 mL Eisessig mit 0,3 g Raney-Nickel (wasserfeucht) mit 12,6 mL Wasserstoff bei RT hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 170 mg (52,4%) Kristalle 9; MS(ESI) = 518.

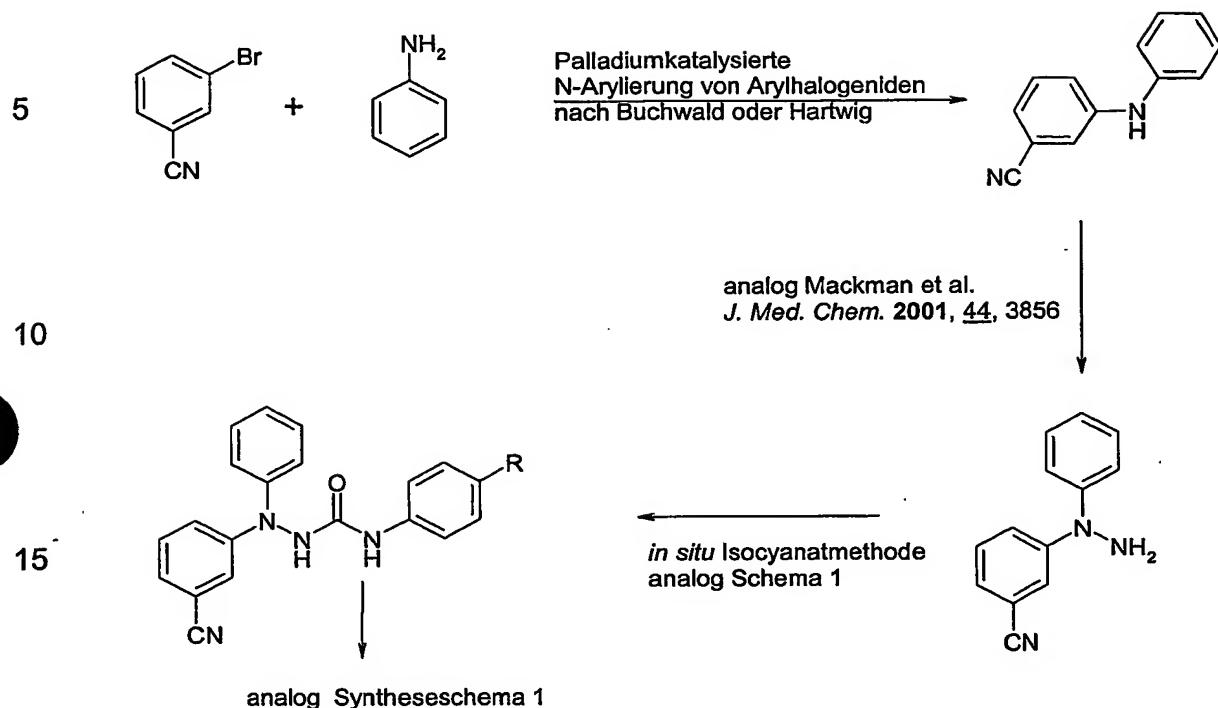
30 Stufe 6. [= Benzylamin]. 410 mg (0,819 mmol) 6 werden in 5 mL 10%iger methanoloischer Ammoniaklösung über 0,2 g Raney-Nickel (wasserfeucht) hydriert. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 2 mL Methanol gelöst und mit 5 mL HCl in Diethylether (c = 2 mol/L) versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 310 mg Kistalle 10; MS(ESI) = 505.

- 25 -

Syntheseschema 1



Alternatives Syntheseschema

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

25 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

30 1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

35 1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

40 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

5

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

10

benzylsemicarbazid,

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

benzylsemicarbazid,

15

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

20

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

propylsemicarbazid,

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

benzylsemicarbazid,

25

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

benzylsemicarbazid,

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

benzylsemicarbazid,

30

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

35

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-

propylsemicarbazid.

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
8	3.8E-6	8.8E-6
9	2.8E-8	1.2E-8
10	2.4E-6	4.2E-6

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
- 10

Beispiel B: Suppositorien

- 15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.
- 25

Beispiel D: Salbe

- 30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

Beispiel G: Kapseln

15

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel H: Ampullen

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

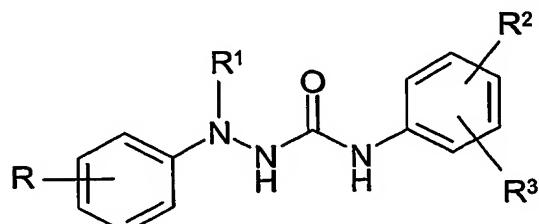
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



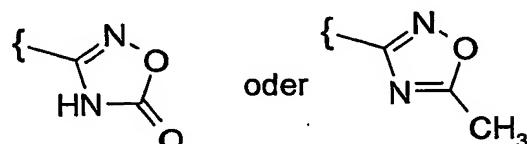
10

worin

15

R C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, OCOOA,
 OCOO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_m-Het, COO(CH₂)_nN(A)₂,
 COO(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R⁴, COOA, COSA, COOAr,
 COOAr' substituiert sein kann,
 CH₂NH₂,

20



25

R¹ unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar oder Ar',

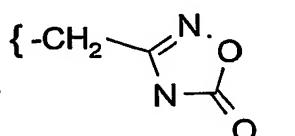
30

R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA oder CH₂NHA
 substituiertes Phenyl,

R³ H oder Hal,

35

R⁴ -CHHal₃, O(C=O)A oder



Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH,
OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, COA, NHCOA,
COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, S(O)_pA, S(O)_pNH₂,
S(O)_pNHA, S(O)_pNA₂ substituiertes Phenyl,

5 Ar' -(CH₂)_n-Ar,

A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20
C-Atomen,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
10 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A
substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

15 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

p 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25 R Amidino, das auch durch OH substituiert sein kann oder
CH₂NH₂

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
30 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

35 R¹ Phenyl, Benzyl oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-
Atomen,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3,
 worin

R³ H oder F bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

- 15 5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,
 worin

R² einen einfach durch Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl
 substituierten Phenylrest
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

- 25 6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,
 worin

R² einen einfach durch Methylsulfonyl oder Aminosulfonyl
 substituierten Phenylrest
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
30 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

- 35 7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-
methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,
1-(3-Amidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-
phenylsemicarbazid,
5 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-
1-phenylsemicarbazid,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

- 15 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den
Ansprüchen 1-7 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit
einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in
Freiheit setzt, indem man
20 i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxaz-
olidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,
ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel
durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte
30 Aminogruppe in Freiheit setzt,
b) einen Rest R¹, R² und/oder Y in einen anderen Rest R¹, R²
und/oder Y umwandelt, indem man
35 i) eine Cyangruppe zu einer Amidinogruppe umsetzt,

- ii) eine Amidgruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,
- iii) eine Cyangruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

und/oder

5 eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

10 10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

15 11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

20 12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25 13. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

- 5 14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I
 gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer
 pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
 einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 und
 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren
 Arzneimittelwirkstoffs.
- 10 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder
 mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer pharmazeutisch
 verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
 deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
 myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,
 Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
 intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder
 Tumormetastasen,
 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

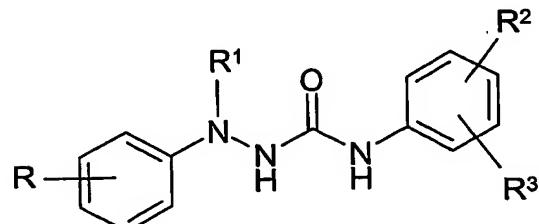
30

35

Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R, R¹, R² und R³ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung

15

haben,
sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe
und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur
Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

20

25

30

35